

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**"11 AÑOS DE EXPERIENCIA SOBRE EL MANEJO DE OSTEOSARCOMA EN
EL ADULTO EN EL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER"**

Dr. Med. Oscar Vidal Gutierrez
Jefe de Servicio Por Departamento

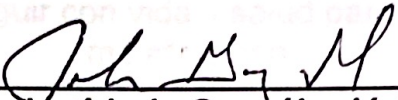
DRA. JACKELINE GRACE LARA CAMPOS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

ABRIL, 2018

**"11 AÑOS DE EXPERIENCIA SOBRE EL MANEJO DE OSTEOSARCOMA EN
EL ADULTO EN EL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER"**

Aprobación de la tesis:



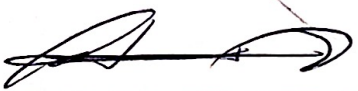
Dr. José Luis González Vela
Director de la tesis



Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza



Dr. José Luis González vela
Coordinador de Investigación



Dr. Med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

CAPITULO I

11 AÑOS DE EXPERIENCIA SOBRE EL MANEJO DE OSTEOSARCOMA EN EL ADULTO EN EL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER

RESUMEN

ANTECEDENTES

Los sarcomas son el grupo más importante de tumores óseos malignos, siendo el subtipo osteosarcoma el más prevalente con alrededor de un 35%. En México en el año 2003 se registraron 714 casos ocasionando 0.69% de las muertes de origen neoplásico. Tienen dos picos de incidencia, siendo el mayor entre 10-20 años motivo por el cual la mayoría de los estudios incluyen población geriátrica, el otro pico de incidencia ronda en los 60 años de edad. En atención a esto existe poca evidencia o estudios que recomienden un tratamiento óptimo basado en estudios que solamente incluyesen pacientes en edad adulta. El objetivo de este estudio es revisar de manera retrospectiva las características clínico patológicas, tratamiento empleado y respuesta obtenida en este subgrupo poblacional, así mismo ponemos especial atención en el manejo de una localización poco habitual que son los osteosarcomas de cabeza y cuello (< 10% de los casos).

MÉTODOS

Se realizará mediante la revisión minuciosa del expediente clínico de todos los casos de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma tratados en el período comprendido entre el año 2005 hasta el 2016. Se realizará una base de datos donde se incluyan las siguientes variables demográficas, patológicas y clínicas. Se utilizó el programa SPSS 13.0 para el análisis de la información. Se realizaron pruebas de estadística descriptiva de las variables sociodemográficas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y de X2 para variables no paramétricas con el objetivo de encontrar diferencias entre los grupos. Se utilizó la prueba exacta de Fisher y se valoró la existencia de variables de asociación independiente. No requirió consentimiento informado y se utilizaron recursos propios de los investigadores.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes de los cuales 12 eran del género femenino, 66.6% de histopatología convencional, con localización más común en fémur. 15 fueron diagnosticados en ECIV por metástasis pulmonares. De los 9 pacientes con ECII y III, solo se pudo preservar la extremidad en 1 paciente, así mismo un paciente no aceptó tratamiento neoadyuvante. Un gran porcentaje de los pacientes con enfermedad localizada no completó los 6 ciclos de quimioterapia ya fuera administrada de manera pre o postoperatoria lo cual se vio reflejado de manera importante en su sobrevida.

CONCLUSIONES

En nuestro centro la mayoría de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada. Los pacientes con EC temprano que recibieron neoadyuvancia y alcanzaron necrosis mayor al 90% fueron quienes presentaron sobrevidas más largas. La localización mandibular confiere un buen pronóstico. En nuestro centro la disponibilidad del paciente para continuar la quimioterapia después de la cirugía juega un papel fundamental en sobrevida del mismo. Solo 3 pacientes completaron 6 ciclos totales y fueron aquellos que presentaron un mejor desenlace.

CAPITULO II

2.1 DEFINICIÓN

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más frecuente. Se caracteriza por la producción de osteoide tumoral (trabéculas óseas inmaduras) por parte de las células neoplásicas. Se caracteriza por una combinación de lesiones líticas y blásticas en el hueso, cuando se extiende causa una reacción perióstica con osificación en su superficie ¹

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

En México en el año 2003 se registraron 714 casos de sarcomas óseos, dos tercios ocurrieron en las extremidades y el resto en sitios no especificados, representando el 0.69% de muertes de origen maligno² En Estados Unidos solo se diagnostican alrededor de 400 casos nuevos cada año. ³

Presentan 2 picos de incidencia, el primero entre 10 a 20 años de edad cuando se encuentra en crecimiento el hueso y el segundo entre los 60-80 años de edad. Cuando se presentan tardíamente suelen asociarse a enfermedad de Paget, un desorden osteoclástico que resulta en la reabsorción y remodelación ósea anormal que conduce a un hueso débil^{4,5}

2.3 FISIOPATOLOGÍA

El osteosarcoma tiene una predilección por la metáfisis del fémur distal y de la tibia proximal, así como por la metáfisis del humero proximal, es inusual en antebrazo, manos y pies. La afección apendicular es menos prominente en mayores de 50 años: solo 15% ocurre en los huesos de la rodilla y aumenta la proporción de osteosarcomas craneofaciales y pélvicos. El esqueleto craneofacial que se afecta con mayor frecuencia es la mandíbula y la maxila.⁶

Existen factores de riesgo identificados como:

Radioterapia o quimioterapia previa: Posterior a radioterapia dentro de los siguientes 20-40 años 3% de los pacientes pueden desarrollar osteosarcoma inducido. En cuanto a quimioterapia se ha demostrado que el haber estado previamente expuestos a agentes alquilantes y radioterapia, estos potencian el efecto de la radioterapia en este escenario.⁷

Enfermedad de Paget y Lesiones óseas benignas: La incidencia de tumores asociados a esta enfermedad oscila entre 0.7 y 1%. La transformación maligna se puede observar en pacientes con larga evolución de dicha patología, pero no necesariamente se relaciona con la magnitud de la misma.⁸

Cirugía previa con diagnóstico erróneo: es importante tener en cuenta la posibilidad de esta enfermedad antes de realizar cualquier intervención quirúrgica en una lesión ósea indeterminada, ya que una cirugía intralesional realizada en un

osteosarcoma no identificado puede empeorar drásticamente el pronóstico del paciente.⁹

Condiciones hereditarias: trastornos genéticos como síndrome de Li fraumeni, retinoblastoma hereditario, síndrome de Rothmund Thomson y síndromes de Bloom y Werner, por lo que siempre se debe investigar antecedentes heredofamiliares.¹⁰

2.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante estudios de imagen como la resonancia magnética para valorar invasión local, TAC de tórax para estadificación así como Gammagrama óseo. Así mismo se debe realizar biopsia incisional para obtener un diagnóstico histopatológico adecuado.⁵

2.5 TRATAMIENTO

La quimioterapia adyuvante o neoadyuvante es el standard de tratamiento para la mayoría de los pacientes con osteosarcoma, siendo a excepción aquellos tumores de bajo grado en quienes no esta indicada⁴

Para los osteosarcomas convencionales, seis ciclos de cisplatino y doxorrubicina son efectivos. Existe evidencia de que el uso de metotrexate prevalece como una recomendación controversial en la población adulta. En adultos mayores, el uso de altas dosis de metotrexate han sido asociadas a retraso en su eliminación, alto riesgo de nefrotoxicidad y daño pulmonar agudo.¹¹

La respuesta de los osteosarcomas a quimioterapia neoadyuvante puede ser investigada por examinación patológica al momento de la cirugía y esto se ha demostrado que provee información pronóstica. Así mismo no existe evidencia de que un cambio en la terapia mejore la SG (sobrevida global) en pacientes con osteosarcoma que presentaron pobre respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.¹²

El osteosarcoma típicamente metastatiza a pulmón, la resección de dichas lesiones metástasicas puede representar un tratamiento curativo en pacientes seleccionados; aquellos con menos de 3 lesiones pulmonares y que además hayan transcurrido más de 2 años del diagnóstico al momento de la aparición de las mismas presentan mejores tasas de supervivencia post metastasectomía.¹³

El esquema de quimioterapia consistente en Ifosfamida + etopósido con o sin metotrexate ha demostrado efectividad a la recaída.^{14,15}

2.6 PRONÓSTICO

Como bien sabemos el abordaje de los osteosarcomas evolucionó en forma paralela a la quimioterapia. La resección tumoral completa continua siendo uno de los principales objetivos del tratamiento. Dado estos avances, en grandes centros especializados se ha visto que los pacientes alcanzan supervivencias muy superiores sobretodo cuando se establece el diagnóstico en estadios clínicos tempranos, alcanzando hasta 50% de SG a los 10 años.¹⁵

CAPITULO III

3.- HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS

El uso de solamente quimioterapia con adriamicina y cisplatino específicamente en pacientes adultos con osteosarcoma repercute negativamente en la respuesta patológica al comparar con el histórico.

3.2 HIPÓTESIS NULA

El uso de solamente quimioterapia con adriamicina y cisplatino específicamente en pacientes adultos con osteosarcoma no repercute negativamente en la respuesta patológica al comparar con el histórico.

CAPITULO IV

4.- OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia y analizar la experiencia en el tratamiento de osteosarcoma del Hospital Universitario de Monterrey, México.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la conducta biológica de los osteosarcomas de cabeza y cuello
2. Correlacionar variables como grado tumoral, enfermedades concomitantes, antecedente de traumatismo previo con el desarrollo y evolución de la enfermedad
3. Correlacionar el valor de un tratamiento quirúrgico óptimo a la respuesta y evolución de los pacientes y así mismo en relación la respuesta patológica previa que hayan presentado a la quimioterapia neoadyuvante

CAPITULO V

4. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo en el Centro Universitario contra el Cáncer perteneciente al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en Monterrey, N.L. México.

Pacientes adultos mayores de 18 años de edad con diagnóstico de osteosarcoma evaluados por el servicio de oncología médica y que hayan recibido tratamiento o vigilancia en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

En nuestro centro se diagnostican alrededor de 3 pacientes anuales con cáncer de colon mayores de 18 años en promedio, por lo cual calculamos que se podría coleccionar información de alrededor de 30 pacientes desde 2005 a 2016, obteniendo al final 24 pacientes elegibles. Tomando a consideración los criterios descritos a continuación.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Hombres y mujeres adultos mayores de 18 años que hayan sido valoradas por el servicio de oncología médica con diagnóstico de osteosarcoma

2. Pacientes con los cuales se cuente con expediente e información relevante para el estudio.

5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. No tener más de 18 años
2. No tener acceso al expediente clínico de la paciente, lo cual pueda impedir realizar correlaciones clínicas
3. Pacientes que no hayan tenido un seguimiento adecuado

5.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes los cuales se hayan transferido a otro centro hospitalario.

5.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

Fue desarrollado utilizando el programa estadístico SPSS versión 20.0 y programa de Microsoft Office Excel 2010 para todos los análisis estadísticos.

Un análisis descriptivo de variables demográficas y clínicas fue realizado para obtener una visión general de nuestra población de estudio. Se realizó un análisis univariado de variables categóricas y de varianza con la prueba de X² y exacta de Fisher. Los resultados se expresaron en porcentaje, mediana con desviación estándar (\pm) correspondiente.

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 24 pacientes siendo 12 del género masculino y 12 del género femenino, la histopatología más frecuente fue convencional (66.6%), osteoblástico (12.5%) condroblástico 12.5%, telengiectásico 4.1% y poco diferenciado en 4.1% de los casos. La localización anatómica más común fue fémur en 58.3%, humero en 16.6%, pelvis en 8.3%, peroné (4.1%), escápula 4.1%, mandíbula 2 (8.3%). La mayoría de los tumores fueron diagnosticados en ECIV (62%), ECIII (25%) y ECII 3 (13%) siendo la mayoría de alto grado (54.2%), de grado intermedio 33.3% y de bajo grado 12.5%. De los pacientes con enfermedad localizada recibieron neoadyuvancia 88.8% ya que 1 paciente (12.2%) decidió no recibir tratamiento con quimioterapia; entre los pacientes 37.5% presentaron respuesta patológica completa y 25% tuvieron necrosis mayor al 90%. Fue posible realizar cirugía conservadora preservadora de extremidad tras neoadyuvancia en 12.5% (1 paciente) y 87.5% de los pacientes (1 paciente) fue a cirugía radical tipo amputación. La sobrevida libre de recurrencia media en este escenario fue 6.4 meses y la sobrevida global media fue de 66 meses. Para los pacientes que pudieron completar los 6 ciclos de quimioterapia la sobrevida global media fue de 74 meses. El tratamiento empleado cuando los pacientes recurrieron fue quimioterapia con Etoposido e ifosfamida en 40% de los pacientes, Gemcitabina docetaxel en 20% esquema de metrotexate a altas dosis asociado a

cisplatino y adriamicina más ifosfamida y etopósido (MAPIE) en 20% y radioterapia en 20% de los pacientes. Los pacientes que presentaron enfermedad metastásica fueron 15, de los cuales al 60 % fue posible realizar cirugía con intento paliativo (amputación): Los esquemas utilizados en primera línea fueron AP (adriamicina/cisplatino) en 50% de los pacientes, HDMTx (dosis altas de metotrexate) en 28.5% de los pacientes así como ifosfamida y etopósido en 21.4% de los pacientes. Siendo las sobrevividas libre de recurrencia y media 9.4 y 13.5 meses, 15.7meses y 20.7meses así como 4.3 y 10 meses respectivamente. Las toxicidades principalmente reportadas fueron gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal) 20% y mucositis grado 3 en 40% de los pacientes que recibieron altas dosis de metotrexate, neutropenia G2 (25%) en el grupo de AP, así como neutropenia G3 en un 20% y náusea y vómito en un 15% de los pacientes que recibieron ifosfamida-etopósido. Analizando de manera particular los casos de osteosarcoma mandibular tenemos a una paciente femenina de 27 años de edad diagnosticada en ECII con un tumor Grado 3, quien presentó respuesta clínica del 80% tras 5 ciclos de Adriamicina-Cisplatino neoadyuvante con posterior resección quirúrgica, presentó necrosis mayor al 90% y actualmente se encuentra viva cumpliendo 135 meses desde el diagnóstico. El segundo paciente es un masculinode 49 años de edad diagnosticado en ECII con un tumor grado 2, él no recibió quimioterapia y fue sometido a cirugía, se encuentra vivo y libre de enfermedad a 72 meses del diagnóstico.

TABLA No.1

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

Variable	N=24 pxs
Género	12 (50%)
Femenino	12 (50%)
Masculino	
Histopatología	16 (66.6%)
Convencional	3 (12.5%)
Osteoblástico	3 (12.5%)
Condroblástico	1 (4.1%)
Telangiectásico	1 (4.1%)
Poco diferenciado	
Localización anatómica	
Fémur	14 (58.3%)
Humero	4 (16.6%)
Pelvis	2 (8.3%)
Peroné	1 (4.1%)
Escápula	1 (4.1%)
Mandíbula	2 (8.3%)
Etapa Clínica	3 (13%)
ECII	6 (25%)
ECIII	15(62%)
ECIV	
Grado tumoral	3 (12.5%)
1	8 (33.3%)
2	13 (54.2%)
3	

TABLA 2 TRATAMIENTO EN ENFERMEDAD LOCALIZADA

Neoadyuvancia		
<ul style="list-style-type: none">• Adriamicina- Cisplatino (100%)	Media de 4 ciclos	8 (88.8%)
<ul style="list-style-type: none">• Respuesta Patológica Completa		3 (37.5%)
<ul style="list-style-type: none">• Necrosis mayor al 90%		2 (25%)
Cirugía en enfermedad localizada		
<ul style="list-style-type: none">• Preservadora de extremidad	tras neoadyuvancia	1 (12.5%)
		7 (87.5%)
<ul style="list-style-type: none">• Amputación radical		
Sobrevida libre de recurrencia media		6.4 meses
Sobrevida Global media		66 meses
Tratamiento empleado a la recurrencia:		
<ul style="list-style-type: none">• MAPIE		1 (20%)
<ul style="list-style-type: none">• EP-Ifosfamida		2 (40%)
<ul style="list-style-type: none">• GC		1 (20%)
<ul style="list-style-type: none">• Radioterapia		1 (20%)

FIGURA 1 Apego al tratamiento neoadyuvante

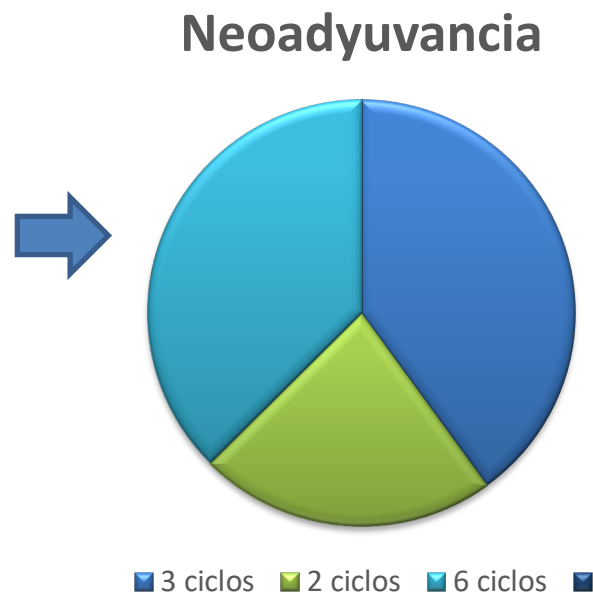


TABLA 3 TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD METÁSTASICA

Cirugía en enfermedad metastásica

9(60%)

- Amputación radical paliativa

		SLR	SG
Quimioterapia de primera línea	7 (50%)	9.4 meses	17.5 meses
• AdriamicinaCisplatino	4 (28.5%)	15.7 meses	20.7 meses
• Dosis altas de metotrexate	3 (21.4%)	4.3 meses	10 meses
• Ifosfamida etopósido			

TABLA 4 TOXICIDADES DEL TRATAMIENTO

Altas dosis metotrexate	Adriamicina Cisplatino	Ifosfamida-Etoposido
Mucositis G3 en 40%	Neutropenia G2 25%	Neutropenia G3 20%
Gastrointestinal G3 20%		Náusea y vómito en 15%

CAPITULO VII

7. DISCUSIÓN

Es relevante saber si el manejo del osteosarcoma en el adulto en nuestro país es similar a lo reportado en la literatura, que corresponde a una incidencia de alrededor de 560 casos anuales en el país en Estadios clínicos I y II; en relación a esto, en base a nuestro estudio podemos concluir que no, ya que desde los datos epidemiológicos presentamos mayor incidencia de casos en etapas clínicas avanzadas probablemente debido a el medio público donde nos desenvolvemos en el noreste de México. En cuanto a la histopatología el osteosarcoma convencional es el más frecuente de todos, representa el 80% de todos los casos de acuerdo a la literatura.¹⁷ Los pacientes en la primera y segunda década de la vida son los más afectados, son tumores de alto grado histológico originados en la cavidad intramedular.¹⁸

En lo referente al tratamiento quirúrgico es bien conocido que se realizan 2 modalidades: cirugía de salvamento o conservadora y amputación.^{19,20} Existen ciertos principios para considerar una cirugía conservadora y entre ellos esta el hecho de que las recurrencias locales no deben ser mayores a las que se lograrían con la amputación, la intervención no debe retrasar el inicio de la quimioterapia y el nivel funcional de la articulación debe ser lo suficientemente bueno para justificar el mismo.²⁰ En nuestra población solo fue factible realizar a un paciente el procedimiento debido al estado avanzado en el que fueron diagnosticados, no cumpliendo los principios referidos previamente.

Sabemos que el objetivo fundamental de la quimioterapia neoadyuvante es tratar las metástasis detectables o la presencia de micro-metástasis. Lo más correcto es que la operación se realice de 3 a 4 semanas posterior al término de la última dosis de quimioterapia neoadyuvante.²¹ En nuestra población de pacientes analizados fueron muy pocos los que pudieron recibir completos al menos 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria y aquellos que la recibían perdieron seguimiento tras la cirugía. Sabemos que la quimioterapia adyuvante debe ser completada y se realiza generalmente dos semanas posteriores a la cirugía para garantizar que exista una adecuada cicatrización, pero como ya referimos previamente nuestros pacientes en su mayoría no recibían la parte adyuvante. Se han realizado estudios para definir si la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante es mejor, uno de los más referenciados fue el publicado en 1992 que fue un estudio fase III que incluyó 198 pacientes menores de 40 años con osteosarcoma de alto grado localizado en extremidades sin metástasis, fueron aleatorizados a recibir adriamicina y cisplatino vs HDMtx combinado con adriamicina y cisplatino. La conclusión del estudio fue que el esquema CDDP/ADR fue superior a CDDP/ADR/HDMTX por mayor densidad de dosis de adriamicina, SLE de 57 vs 41%. No existió diferencia en SG en ambos brazos, se requiere un estudio más grande aleatorizado para establecer de manera adecuada la superioridad de un esquema sobre otro.²² En nuestro estudio no fue posible comparar estos esquemas en dicho escenario dado que a todos se les administró CDDP/ADR de manera preoperatoria.

Otro punto controversial es el uso de metrotexate en la población adulta, dado que la mayor parte de la información existente corresponde a pacientes pediátricos dada la mayor prevalencia en este grupo de edad. Existe un estudio reciente donde se analizaron 26 pacientes adultos de manera retrospectiva en un período comprendido entre 2008 a 2014, y se investigó si existía diferencia al añadir o no metrotexate en dosis altas. Al analizar resultados se encontró mayor toxicidad en el brazo de dosis altas de metotrexate, así mismo los pacientes presentaron peor desenlace y no se observó beneficio.²³ En nuestro estudio solamente se vio beneficio en el escenario metastásico (20 vs 17 meses en SG) sin embargo no fue equilibrada la cantidad de casos en cada brazo, por lo cual no se consideró relevante y se requiere un estudio aleatorizado controlado para poder esclarecer ese escenario. Otro punto a considerar es que en nuestro estudio empleamos ifosfamida y etopósido en algunos pacientes y la evidencia como tal, lo reserva en casos de pobre respuesta al tratamiento inicial.²⁴ Lo cual concide con la pobre respuesta de los pacientes manejados con este esquema utilizado como primera línea en ausencia de las drogas activas adriamicina y cisplatino. Se define como respuesta pobre a la quimioterapia aquellos enfermos que presenten menos de un 90% de necrosis de la pieza tumoral al momento de la cirugía, lo cual indica aumentar la dosis, aumentar el tiempo de aplicación y realizar cambios de los agentes quimio-terapéuticos. Los agentes de más empleo en el manejo de pacientes con osteosarcoma son: doxorubicina, cisplatino, metrotexate e ifosfamida.^{25,26} En nuestros pacientes se asoció a buenos resultados en sobrevida el haber presentado necrosis mayor al 90% lo cual concuerda con lo reportado en la literatura. Así mismo existe evidencia que una buena respuesta se observa más

a menudo en los pacientes con osteosarcomas fibroblásticos y telangiectásicos (83% y 80% respectivamente), mientras que una menor respuesta es observada en los pacientes con las variables condroblásticas y osteosblásticas (43% en los condroblásticos y 58% en los osteoblásticos)²⁷ No obstante, en nuestra población las respuestas fueron observadas en el subtipo convencional. Cuando se observa una buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria, se tiende a continuar con el mismo régimen terapéutico durante el período posoperatorio. En cambio, si la respuesta al tratamiento es mala, se plantea modificarlo. Estas modificaciones fueron propuestas por varios autores utilizando distintos tipos de protocolos.^{28,29,30} En nuestra población de estudio no fue posible modificarlo dada la pérdida de apego en los pacientes para continuar con el tratamiento postoperatorio y en aquellos en quienes sospechaba mala respuesta clínica y por imagen se descartó una vez obtenido el reporte de patología, se pudo observar que la clínica no necesariamente correlacionaba con la respuesta patológica dado que muchos aparentaban tener una progresión por imagen y el resultante era una mayor necrosis. El osteosarcoma convencional es relativamente resistente a la radioterapia (RT), por lo cual no estaría indicada en este tipo de sarcoma.

Si bien la RT adyuvante no está indicada, se debe considerar como una alternativa cuando el paciente presenta un tumor primario no resecable o resecado en forma incompleta³¹ Nuestros pacientes no recibieron radioterapia, la mayoría se sometió a amputación radical y los márgenes fueron óptimos. Los tumores pelvianos representan un desafío único (oncológico y reconstructivo). En las series más grandes publicadas, los índices de recidivas pueden alcanzar un 65%, con un

porcentaje de complicaciones posquirúrgicas aproximado de 50%.^{32,33,34} Los dos casos que tratamos localizados en pelvis no fueron resecable y tuvieron un pobre desenlace. Otro de los puntos importantes de nuestro estudio era ver cuantos casos tuvimos con localización en cabeza y cuello, una vez concluido el estudio sabemos que fueron 2 casos, de localización mandibular. Una publicación de Oda y cols. indica que la región anatómica más frecuente para la localización de los osteosarcomas de cabeza y cuello es la región molar de la mandíbula;³⁸ lo cual no coincide con la publicación de Zardo y Soares quienes indican que existe una predilección de origen de la lesión en el maxilar con un 33 % con respecto a un 29.6 % en la mandíbula, siendo el cuerpo la zona con mayor frecuencia en aparición.³⁹ En nuestros pacientes la localización más frecuente coincide con lo publicado por Zardo y colaboradores, siendo en el cuerpo de la mandíbula ambos casos. De acuerdo a la escasa evidencia en la literatura al respecto, la terapéutica está basada principalmente en la total erradicación quirúrgica del tumor, resección en bloque definitiva con reconstrucción inmediata. Algunos autores recomiendan el uso de una terapia combinada con radioterapia pre o postoperatoria; su empleo está indicado en caso de tumores de alto grado, márgenes quirúrgicos cercanos o positivos, lesiones mayores de 5 cm. o lesiones recurrentes o inoperables. La quimioterapia está enfocada en el manejo de lesiones irresecables, con metástasis a distancia en caso de márgenes quirúrgicos positivos; cuando se usa esta terapia combinada con la cirugía, proporciona una tasa de supervivencia de 5 años en el 80% de los casos.^{35,36,37} Lo que encontramos en nuestra población es que un caso si recibió tratamiento neoadyuvante y tuvo una buena respuesta tras cinco ciclos de CDDP/adriamicina, en ambos el tratamiento quirúrgico fue fundamental y su

sobrevida es por mucho superior a los osteosarcomas de otra localización. En cuanto al pronóstico reportado sabemos que Con los regímenes de tratamiento habitual, los pacientes con osteosarcoma sin metástasis detectables tienen tasas de supervivencia que se aproximan al 70%. Los factores que parecen tener un impacto pronóstico negativo son la localización (las axiales tienen peor comportamiento), un mayor tamaño tumoral, una pobre respuesta a la quimioterapia y la presencia de enfermedad metastásica⁴⁰ La más consistente y clínicamente relevante de éstas es la presencia de metástasis detectables⁴¹ Aquéllos con metástasis pulmonares irresecables, lesiones que no responden a la quimioterapia o con lesiones óseas múltiples tienen un comportamiento mucho peor, independientemente del tratamiento⁴² Todo lo anterior fue equiparable a los resultados obtenidos en nuestros pacientes estudiados, la sobrevida de aquellos que presentaban metástasis pulmonares se vio considerablemente reducida. Algunos autores sugieren en sus publicaciones que los pacientes con recaída temprana (menos de una año después de concluido el tratamiento) tienen un pronóstico peor que aquéllos que recaen más tardíamente.⁴³ La presentación en edad adulta se asocia con aumento en la incidencia de tumores de alto grado y en esqueleto axial, propiciando estas dos características un decremento en la respuesta y tolerancia a la quimioterapia. Subsecuentemente se confirma lo estipulado en publicaciones previas que hace referencia al peor pronóstico en la población adulta.⁴⁴ En el campo correspondiente a farmacogenómica se han corrido muchos estudios en busca de vías alternas para vencer resistencia de esta enfermedad hacia la quimioterapia, muchas de las terapias empleadas como interferón, inhibidores de vía mTOR han

sido descalificados desde ensayos preclínicos.^{45,46} Recientemente Caronia y col. Usaron polimorfismos en nucleótidos simples (SNPs) para identificar 4 variantes en dos genes responsables de la resistencia a quimioterapia. (ABCC3 y ABCB1)^{47,48} Todo lo anterior, involucra nueva información en cuanto a un perfil genético que puede ser empleado para modificar la eficacia de los tratamientos empleados, minimizar efectos adversos y tener una mejor información y pronóstico sobre la enfermedad.^{49,50} Esperamos en estudios futuros poder realizar estudios genéticos prospectivos en esta materia en nuestra población para así poder continuar con el proceso de investigación de esta enfermedad que es poco explorada. No obstante, dadas las limitaciones de nuestra población y lo encontrado en este estudio, por el momento nuestro principal enfoque radica en la necesidad de trabajar en el seguimiento y apego de nuestros pacientes en búsqueda de mejores desenlaces.

CAPITULO VIII

8. CONCLUSIÓN

Muchos de nuestros pacientes ingresan con enfermedad avanzada. Nuestra experiencia confirma lo ya establecido en la literatura en relación a que aquellos pacientes que alcanzan un porcentaje de necrosis superior al 90% tienen mejor sobrevida. En nuestro centro la disponibilidad del paciente para continuar con la quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía juega un papel fundamental en la sobrevida del mismo. Solo 3 pacientes completaron 6 ciclos totales y son los que tuvieron mejor desenlace.

La localización mandíbular, confiere un buen pronóstico.

CAPITULO IX

9. ANEXOS

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Huvos A. Bone tumors: diagnosis, treatment, prognosis, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia 1991.
2. Dirección General de Epidemiología, Compendio de Cancer mortalidad/morbilidad, Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México 2003.
3. Grimer RJ, Taminiau AM, Cannon SR, Surgical outcomes in osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 2002, 84: 395.
4. Okada K, Frassica FJ, Sim FH, et al. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. J Bone Joint Surg Am.1994;76(3):366-378
5. Gruener G, Camacho P Pagets disease of bone. Hand Clin Neurol, 2014; 119: 529-540.
6. Shibasaki M, Iwai T. Maegawa J, Inayama Y, Yokosuka T, Yokota S, Mandibular sarcoma Ewing with cromosomal translocation t (21:22) J Craneofac Surgery , 2013 24(4): 1469-72
7. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cáncer after childhod cáncer. J Natl cáncer Inst 1996, 88:270.
8. Hansen MF, Nelilisery MJ, Bhatia P. Common mechanism of osteosarcoma and Paget disease. J BoneMiner Res 1999: 14 Supple 2: 39.
9. Ayerza MA, Muscolo DL, Aponte Tinao LA, Farfaili G Effect of erroneus surgical

procedures on recurrence and survival rates for patients with osteosarcoma.

Clin Orthop 2006;231; 231-35.

10. Hauben EL, Arends J, Vanderbroucke JP, et al. Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. Eur J Hum Genet 2003; 11:611
11. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. Lancet. 1997;350(9082):911-917
12. Bielack S, Smeland S, Whelan J, et al. MAP plus maintenance pegylated interferon α -2b (MAPIfn) versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS-1 "good response" randomization. J Clin Oncol. 2013;31s (suppl;abstr LBA10504).
13. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. Eur J Cancer. 1997;33(2):232-237
14. Michelagnoli MP, Lewis IJ, Gattamaneni HR, et al. Ifosfamide/etoposide alternating with high-dose methotrexate: evaluation of a chemotherapy regimen for poor-risk osteosarcoma. Br J Cancer. 1999;79(7-8):1174-1178.
15. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. Updated results of the multi institutional osteosarcoma Study. Clin Orthop 1991;8.

16. .Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer* 2009;1:229-34.
17. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555- 81.
18. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Eden TO, McNally RJ. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(6):941-52.
19. Grimer RJ. Surgical options for children with Osteosarcoma. *Lancet Oncol* 2005; 6: 85-92.
20. .Carty CP, Dickinson IC, Watts MC, Crawford RW, Steadman P. Impairment and disability following limb salvage procedures for bone sarcoma. *Knee* 2009;16(5):405-8.
21. Kim MS, Lee SY, Cho WH, Song WS, Koh JS. Effect of increases in tumor volume after neoadjuvant chemotherapy on the outcome of stage II osteosarcoma regardless of histological response. *J Orthop Sci* 2009;14(3):292-7.
22. Bramwell. A comparison of Two Short Intensive Adjuvant Chemotherapy Regimens in Operable Osteosarcoma of Limbs in Children and Young Adults: The First Study of the European Osteosarcoma Intergroup. 1992. *J Clin Oncol* 1992 10: 1579-1591
23. Negrao et al. Perioperative Chemotherapy with and without high-dose methotrexate in adult osteosarcoma *Anti-Cancer Drugs* 2017 Sep;28(8):915-921
24. Baci, et al. Long – Term Outcome for Patients With Nonmetastatic

Osteosarcoma of the Extremity Treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli

According to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma – 2 Protocol: An Update Report. *J Clin Oncol* 2000;18: 4016 – 4027

25. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival, a report from the Children's Oncology group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 633- 8.

26. Kruseová J, Mottl H, Kodet R, Mráček J, Matejovský Z. Radical surgery and intensive chemotherapy are necessary for successful treatment of osteosarcoma. *Klin Onkol* 2009;22(4):168-75.

27. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the Istituto Ortopedico izzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016.

28. Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993;72:3227

29. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1221

30. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: Eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106 Suppl:55.

31. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:492
32. Kawai A, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin Orthop* 1998;348:196.
33. Saab R, Rao BN, Rodriguez-Galindo C, et al. Osteosarcoma of the pelvis in children and young adults: The St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2005;103:1468
34. Talac R, Yaszemski MJ, Currier BL, et al. Relationship between surgical margins and local recurrence in sarcomas of the spine. *Clin Orthop* 2002;397:127
35. Villalón J, Alonso M, González B, Alcanzar J y Patiño A. Osteosarcoma mandibular, una entidad poco frecuente. A propósito de un caso. *Gamo*, 2007; 6 (3): 80-83.
36. Soares R, Soares A, Souza L, Dos Santos A, Pinto L. Osteosarcoma of mandible initially resembling lesion of dental periapex: a case report. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2005; 71 (2): 242-245.
37. Pellitri P, Ferlito A, Bradley P, Rinaldo A. Management of Sarcomas of the head and neck in Adults. *Oral Oncology*, 2003; 39: 2-12.
38. Oda D, Bavisotto L, Schmidt R, Manu H, Conrad, E, Weymuller E. Head and neck osteosarcoma at the University of Washington. *Head Neck* 1997; 19: 513-523.
39. Zardo, R. Neoplasias malignas no odontogénicas de los maxilares. En: Regezi JA, Sciubba JJ. Editores. *Patología Bucal*. Interamericana; 11: 424-36

40. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-790
41. Meyers PA, Heller G, Healey JH et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 449-453.
42. Ferguson WS, Harris MB, Goorin AM et al. Presurgical window of carboplatin and surgery and multidrug chemotherapy for the treatment of newly diagnosed metastatic or unresectable osteosarcoma: Pediatric Oncology Group trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23 (6): 340-348.
43. Ferrari S, Bacci G, Picci P et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 765-771.
44. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer*. 2003;39(2):157–163
45. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon Alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and Good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2279–2287
46. He H, Ni J, Huang J. Molecular mechanisms of chemoresistance in osteosarcoma (review) *Oncol Lett*. 2014;7(5):1352–1362

47. Kansara M, Teng MW, Smyth MJ, Thomas DM. Translational biology of osteosarcoma. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):722–735
48. Caronia D, Patino-Garcia A, Perez-Martinez A, et al. Effect of ABCB1 and ABCC3 polymorphisms on osteosarcoma survival after chemotherapy: a pharmacogenetic study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26091.
49. Hattinger CM, Serra M. Role of pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes in treating osteosarcoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(9):1449–1463
50. Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009;115(22):5339–5348

CAPITULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Jackeline Grace Lara Campos

Candidata para el Grado de
Sub Especialista en Oncología Médica

Tesis:

**11 AÑOS DE EXPERIENCIA SOBRE EL MANEJO DE OSTEOSARCOMA EN EL
ADULTO EN EL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Nacida en Monterrey, N.L. el 27 de Abril de 1986, hija de Irma Campos Barbosa y Benjamín Lara Reyes.

Internado de pregrado en Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Becaria del Departamento de Anatomía Humana desde 2004 hasta 2008 y del departamento de Cirugía General del 2008 a 2009. Servicio Social en el Centro de Salud Granja Sanitaria, Unidad Modelo, Monterrey N.L. de agosto 2009 a agosto 2010. Residencia de Medicina Interna de 2011 a 2015 en H. Universitario. Residencia de Oncología Médica en en Centro Universitario vs el Cáncer de 2015 a 2018. 6 presentaciones en congreso y 2 publicaciones en revista indexada.